

# Hemmung der Gerinnung in Nabelschnurvenenplasma

Citation for published version (APA):

Kirchhof, B. R. J., Hoheisel, M., Keefer, L., & Hemker, H. C. (1979). Hemmung der Gerinnung in Nabelschnurvenenplasma. *Zeitschrift fuer Geburtshilfe und Perinatologie*, 183(2), 163-168.

## Document status and date:

Published: 01/01/1979

## Document Version:

Other version

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Sonderdruck

# Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatalogie

Herausgeber: Jung, Aachen · Kubli, Heidelberg · Wulf, Würzburg  
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart

---

Band 183

Stuttgart, im April 1979

Heft 2

---

## Hemmung der Gerinnung in Nabelschnurvenenplasma\*

B.R.J. Kirchhof, M. Hoheisel, L. Keefer, H.C. Hemker

Abteilung Biochemie, Biomedisches Zentrum, Universität Limburg  
 Maastricht Niederlande (Leiter: Prof. Dr. H.C. Hemker)  
 Evangelisches Krankenhaus Köln (Leiter: Prof. Dr. H.K. Zinser)

### Zusammenfassung

203 Plasmaproben aus der Nabelvene wurden auf Anwesenheit einer Gerinnungshemmung untersucht. Durch die Verfahrensweise wurde sichergestellt, daß Einflüsse durch Thrombozyten, Fibrin(ogen)abbau-produkte und Lagerung weitgehend ausscheiden. Die mittlere Gerinnungshemmung war abhängig vom Geburtsverlauf (spontan, vaginaloperativ oder durch Kaiserschnitt), vom Geburtsgewicht und von der Schwangerschaftsdauer. Ein möglicher Mechanismus für die Entstehung dieser Gerinnungshemmung wird diskutiert.

### Einführung

Das Gerinnungsverhalten von Nabelschnurvenenplasma ist unterschiedlich zu Erwachsenenvenenplasma:

1. Seit langem ist bekannt, daß die durchschnittliche Thrombinzeit verlängert ist. Eine abschließende Erklärung für dieses Phänomen konnte bis heute nicht gegeben werden.
2. Das Gerinnsel ist durchsichtiger und weniger elastisch als das in Erwachsenenvenenblut gebildete (6, 15). Die Gründe hierfür sind ebenfalls nicht geklärt.
3. Die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (d.h. die Faktoren II, VII, IX, und X) und das Antithrombin III sind im Neugeborenenblut geringer konzentriert als bei Erwachsenen (siehe z.B. 7, 16). Bei anderen Faktoren schwanken die Angaben.

Auf der Suche nach einer Erklärung für die beiden erstgenannten Unterschiede in der Gerinnung im Neugeborenenplasma wurde immer wieder die Frage nach der Existenz eines fetalen Fibrinogen gestellt (kurze Übersichten

### The Inhibition of Coagulation in Cord Plasma

203 Plasma samples from the umbilical vein were tested for their inhibitory activity in coagulation. Disturbance of the assay by the presence of thrombocytes, fibrin(ogen) degradation products and by storage was avoided by an improved preparation method of the plasma. The mean inhibition was dependent on the way of delivery (spontaneous, by vaginal operation or by caesarean section). The mean inhibition was also dependent on birth weight and on the duration of gravidity. A possible mechanism for the generation of the inhibition is discussed.

siehe 5, 11). Chemische Unterschiede (20), Varianten in der Fibrinogen-Fibrinumwandlung (13) sowie gegenüber dem Erwachsenen geänderte Fibrinpolymerisation oder -aggregation wurden gefunden oder postuliert (6, 12, 19). Auch vergleichende Überlegungen von kongenitalen und erworbenen Dysfibrinogenämien wurden zur Erklärung herangezogen (11, 14). Diese Abweichungen vom Erwachsenen können zur Erklärung der unterschiedlichen Gerinnselqualität vielleicht beitragen, jedoch die Thrombinzeitverlängerung nicht erklären, besonders da gereinigtes Neugeborenenfibrinogen die gleiche Thrombinzeit zeigt wie gereinigtes Erwachsenenfibrinogen (9). Die Aggregationsunterschiede scheinen erst unter nicht physiologischen Bedingungen deutlich zu werden (6). Eine erklärende höhere Konzentration an Fibrin(ogen)abbauprodukten (FDP), die möglicherweise erst in vitro entstehen würden, und Hemmer der Gerinnung sind, scheidet ebenfalls aus (3, 10, 12). Diese Untersuchungen schließen die Bildung atypischer FDP allerdings nicht aus (3). Die Konzentrationen bekannter physiologischer Hemmer können keine Erklärung geben, da sie unabhängig von den Thrombinzeiten weitgehend konstant vorgefunden werden (13, 16).

\*Unterstützt durch ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft.



Der dritte genannte Unterschied, die relative Faktorenverminderung, wird in der Thrombinzeit nicht miterfaßt, ebensowenig ein Antithrombin-III-Mangel. Ein Vitamin-K-Mangel, der durch die Bildung von Decarboxyprothrombin (Vorform von Prothrombin = PIVKA-II) eine Hemmung der Gerinnung verursachen könnte, ist nicht nachweisbar (2, 7, 16). Antithrombin III ist zwar geringer konzentriert als beim Erwachsenen, könnte jedoch über Heparin oder ähnliche Stoffe die Thrombinzeit erklären, nicht aber den Gerinnsel-Qualitätsunterschied. Heparin und Heparinoide konnten nicht gefunden werden (3, 12, 19, eigene noch unveröffentlichte Ergebnisse).

Bei den aufgeführten Schwierigkeiten, die verlängerte Thrombinzeit zu erklären, wurde die Frage nach der Anwesenheit eines bisher unbekannten Gerinnungshemmers gestellt (6, 17, 19).

Hemker et al. (8, 9) konnten aus mathematischen Überlegungen und bestätigenden Labor-  
testen nachweisen, daß in Thrombotestverdünnungskurven Hemmstoffe der Gerinnung quantitativ nachweisbar sind. Mit dieser Methode kann der Grad der Hemmung auf der Ordinate als Abweichung der Kurve von einer Normkurve ohne Hemmung in Sekunden abgelesen werden, während die Steigung die Gerinnungszeit-Verlängerung ohne Hemmwirkung angibt (Abb. 1).

Auf diese Weise hat van Doorm (2, 16) in 2/3 aller „normalen“ Neugeborenen (Gesamtzahl 43) eine Gerinnungshemmung nachgewiesen. Diese Hemmung wurde nicht quantifiziert. Über den Angriffspunkt der Hemmung wurden keine Aussagen gemacht. Blutproben von den Müttern vor, während und nach der Geburt zeigten keine Hemmung.

Aufgabe dieser Studie ist es, an einer größeren Zahl von Neugeborenen quantitativ eventuelle Hemmwirkung mit der gleichen Methode nachzuweisen und Unterschiede im Grad der Hemmung nach Schwangerschaftsdauer, Geburtsverlauf und Geburtsgewicht etc. aufzuzeigen und zu diskutieren.

### Material

Blutproben: Innerhalb von drei Minuten nach der Geburt werden durch Punktion der Vena umbili-

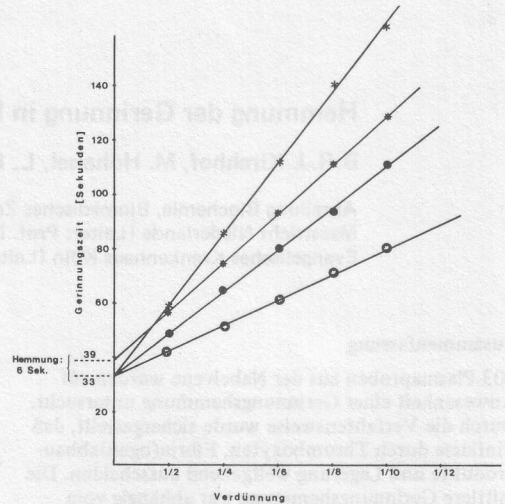


Abb. 1 Thrombotest-Verdünnungskurven von einem gesunden Erwachsenen (○—○), einem Neugeborenen ohne Hemmung und regelrechter Gerinnungszeit (●—●), einem Neugeborenen ohne Hemmung mit verlängerter Gerinnungszeit (+ +), und einem Neugeborenen mit Hemmung (★—★).

calis in eine 20 ml Spritze, die 2 ml HEPES-Puffer enthält, 18 ml Blut vorsichtig aufgezogen und gut gemischt. Das Blut wird 15 Minuten bei ca. 2000g ab-zentrifugiert, das gewonnene Plasma 30 Minuten bei ca. 12.000g erneut zentrifugiert und das so erhaltene, an Thrombozyten arme Plasma bis zur Bestimmung maximal fünf Tage bei minus 20 °C gelagert. Gleiche Proben werden von gesunden Erwachsenen herge-  
stellt.

HEPES-Puffer: Hydroxyethylpiperazine ethansulfuric acid 0,3 M; trisodium citrate 0,1 M; sodium azide 15 mM; (jeweils Sigma, St. Louis); 15 mM Trasylol (Bayer); pH 7,3.

Thrombotest-Reagenz: (Nyegaard, Oslo), Inhalt einer Ampulle in 11 ml 3,2 mM CaCl<sub>2</sub> gelöst.

### Methoden

Auswahl der Neugeborenen und Einteilung: 203 Neugeborene gesunder Mütter mit unauffälliger Anamnese werden ohne weitere Vorauswahl erfaßt und nach-träglich in fünf Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: Spontangeburt mit einem 1-Minuten-Apgar zwischen 8 und 10, Geburt in der 38. bis 42. Schwangerschaftswoche (SSW), ausschließlich der Gruppen II–IV.

Gruppe II: Kriterien wie I, die Geburt jedoch vaginal-operativ durch Zange oder Vakuumextraktion beendet.

Gruppe III: Wie I, Geburt jedoch durch Kaiserschnitt beendet.

Gruppe IV: Wie I, jedoch tokolytische Therapie, spätestens 14 Tage vor dem errechneten Termin abgesetzt.

Gruppe V: Geburt vor der 38. Schwangerschaftswoche.

#### Thrombotest-Verdünnungskurven:

Pro Teströhrchen werden 0,25 ml Thrombotest-Reagenz in einem Wasserbad von 37 °C pipettiert. Die Gerinnung wird durch Zugabe von 0,05 ml Plasma bzw. Plasmaverdünnung gestartet und die Zeit bis zum Auftreten eines sichtbaren Gerinnsels gemessen („Kolle-Haken“). Jede Verdünnungsstufe wurde zweimal bestimmt. Die erhaltenen Gerinnungszeiten wurden auf der Ordinate gegen den Verdünnungsfaktor auf der Abszisse aufgetragen. Die Hemmung kann dann auf der Ordinate abgelesen werden (Siehe Abb. 1).

#### Ergebnisse

In Tabelle I ist die mittlere Hemmung in den verschiedenen Gruppen aufgeführt. Das Ausmaß der Hemmung in den Gruppen I, IV, und V liegt zwischen 0 und 10 Sekunden, in der Gruppe III zwischen 0 und 3 und in der Gruppe II zwischen 0 und 12 Sekunden. Die mittlere Hemmung ist in den Gruppen I, IV und V ähnlich. In Gruppe II ist die mittlere Hemmung signifikant höher ( $p < 0,05^*$ ) und in Gruppe III signifikant geringer als in den Gruppen I,

IV und V. Dies wird zusätzlich betont, indem in Gruppe I der Wert 0 Sekunden 40mal, in Gruppe II aber nur einmal gefunden wird.

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer in Gruppe V beträgt 36 Wochen. Vertreten sind in dieser Gruppe drei Zwillingskinder und zwei vaginaloperativ entwickelte Kinder. Hierdurch wird bei einer Gesamtzahl von 9 Fällen der Aussagewert dieser Gruppe zweifelhaft.

Weder Epiduralanästhesie, noch Spontanapgar noch Parität haben einen Einfluß auf die mittlere Gerinnungshemmung spontan geborener Kinder (Gruppe I, siehe Tabelle II). Bei weiblichen Neugeborenen zeigt sich eine gering höhere mittlere Hemmung als bei männlichen Neugeborenen, die Differenz ist jedoch nicht signifikant.

Abbildung 2 zeigt eine signifikant höhere Hemmung bei Neugeborenen der Gruppe I mit einem Geburtsgewicht zwischen 2900 und 3700 Gramm als bei den leichteren Neugeborenen der gleichen Gruppe. Bei den schweren „normalen“ Neugeborenen nimmt die mittlere Hemmung wieder ab. Diese Abnahme ist für weibliche Neugeborene ebenfalls signifikant, jedoch nicht für männliche Neugeborene und für beide zusammen. Der Kurvenverlauf des Gesamtkollektivs

Tab. 1 Gruppeneinteilung

	I	II	III	IV	V
n	135	24	16	19	9
M* (Sek.)	3,6 ± 0,3	5,0 ± 0,6	0,9 ± 0,25	3,4 ± 0,8	3,8 ± 0,7

M\* = mittlere Hemmung mit Standardabweichung des Mittelwertes (SE).

Tab. 2 Gruppe I

	♂	♀	I-pa	II-VII pa	EDA ja	EDA nein***	Apgar**		
							8	9	10
n	55	58	53	60	78	35	11	30	72
M* (Sek.)	3,6 ± 0,5	4,1 ± 0,4	3,8 ± 0,4	3,8 ± 0,4	3,9 ± 0,35	3,7 ± 0,6	3,7 ± 1,1	3,9 ± 0,6	3,8 ± 0,4

M\* = mittlere Hemmung mit Standardabweichung des Mittelwertes (SE).

\*\* = nach 1 Minute

\*\*\* = EDA = Epiduralanästhesie

\*Berechnet unter der Voraussetzung einer Normalverteilung aus der Standardabweichung der jeweiligen Mittelwerte.



ist identisch mit dem Kurvenverlauf der Gruppe I. Das Maximum liegt jeweils im Bereich der Gewichtsstärke mit der größten Häufigkeit.

Abbildung 3 zeigt eine maximale Hemmung der Gerinnung bei am Termin geborenen Kindern, bei früher oder später geborenen Kindern werden geringere Werte gefunden. Auch hier verhalten sich Gesamtkollektiv und Spontangeburt gleich. Die Unterschiede zwischen 38. und 40. als auch zwischen 40. und 42. Woche sind signifikant.

Um zu kontrollieren, ob die vorliegenden Ergebnisse, die ausschließlich aus Blutproben des Evangelischen Krankenhauses in Köln gewonnen wurden, allgemeinere Gültigkeit haben, wurden auf gleiche Weise 45 Neugeborene des Krankenhauses Sittard (Niederlande) untersucht\*. Unter diesen 45 sind keine Geburten unter Epiduralanästhesie und keine Kaiserschnitte vertreten, jedoch zehnmal die Gruppe II. Die angegebenen Apgarzahlen waren durchschnittlich um 1,3 niedriger als in Köln. Die entsprechenden Werte differieren um höchstens 0,3

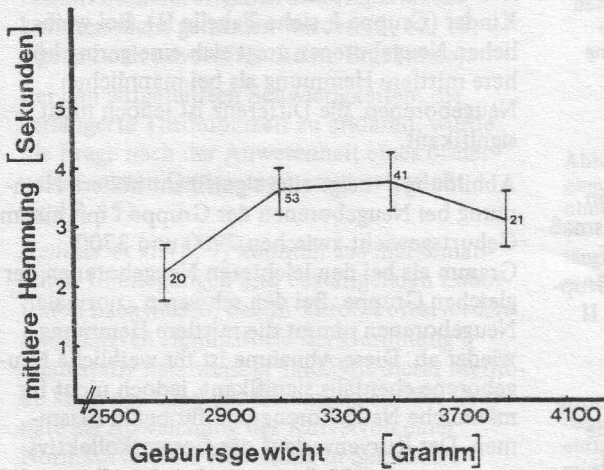


Abb. 2 Abhängigkeit der mittleren Gerinnungshemmung vom Geburtsgewicht. Alle untersuchten Neugeborenen der Gruppe I wurden in Gruppen mit jeweils 400 Gramm Gewichtsunterschied eingeteilt. Die Standardabweichung der Mittelwerte und die Anzahl der Neugeborenen in jeder Gewichtsgruppe sind angegeben.

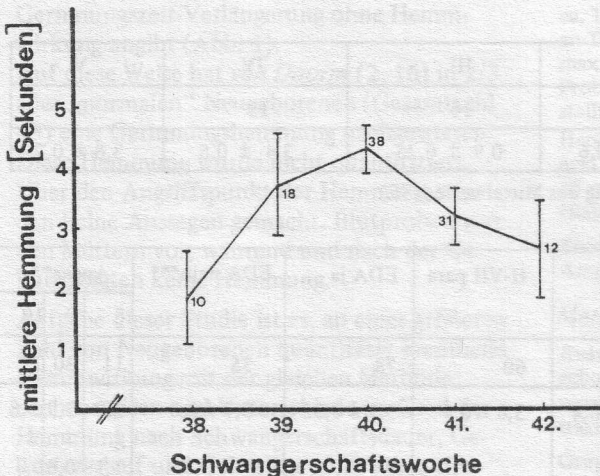


Abb. 3 Abhängigkeit der mittleren Gerinnungshemmung von der errechneten Schwangerschaftsdauer. Alle Kinder der Gruppe I, die in der gleichen Schwangerschaftswoche geboren wurden, sind zusammengefasst. Die Standardabweichung der Mittelwerte und die Anzahl der Neugeborenen pro Schwangerschaftswoche sind angegeben.

\*Wir danken Herrn Dr. Moerman und Herrn Dr. Bas für die Herstellung dieser Plasmaproben.

Sekunden mit Ausnahme der Geschlechtsverteilung. Für weibliche Neugeborene wird ein Mittelwert von 3,6 und für männliche von 3,9 Sekunden errechnet. Diese zur Kölner Gruppe divergierenden Zahlen sind durch ungleiche Geburtsgewichtsverteilung erklärbar. Während in Köln die Gewichtsmittelwerte mit 3270 bzw. 3390 Gramm beide im Maximalbereich liegen, sind in Sittard die weiblichen Neugeborenen durchschnittlich nur 3050 Gramm schwer und liegen damit vor dem Maximalbereich gegenüber 3450 Gramm bei männlichen Neugeborenen. Berechnet man die Mittelwerte der Hemmungen, die bei gegebenem Geburtsgewicht gemäß Abbildung 2 zu erwarten wären, erhält man für die Kontrollgruppe aus Sittard eine Differenz zugunsten der weiblichen Neugeborenen (0,4 Sekunden), die aber ebensowenig wie in der Kölner Gruppe signifikant ist.

### Diskussion

Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Die durchschnittliche Hemmung der Gerinnung bei normalen Neugeborenen nach spontaner Geburt liegt bei 3,6 Sekunden im Vergleich zu einem Pool normaler Erwachsener oder Neugeborener ohne Hemmung.
2. Neugeborene, durch Kaiserschnitt entwickelt, zeigen nur sehr geringe Hemmung.
3. Vaginaloperativ entwickelte Kinder haben einen signifikant erhöhten Mittelwert der Hemmung.
4. Hohe Hemmwerte findet man bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von  $3300 \pm 400$  Gramm und nach einer Schwangerschaftsdauer von 39 bis 40 Wochen, niedrige bei früher oder später geborenen und leichteren Kindern.
5. Tokolyse, Parität, Anästhesie und Spontanapar zeigen keinen Einfluß auf die Werte. Wahrscheinlich besteht ein Geschlechtsunterschied mit höheren Werten für weibliche Neugeborene.

Die einzelnen Literaturangaben über den gegebenen Fragenbereich sind nur sehr eingeschränkt vergleichbar, da zu große Unterschiede

in der Präparation und der Lagerung der Proben bestehen (wenn überhaupt angegeben). So berichten *Pottron et al.* (17) über eine Hemmung in Plasma und Serum von Neugeborenen (wir nur in Plasma). *Masure* (15) fand einen regelmäßigen Unterschied in der Gerinnung von Nabelschnurblut des spontan Geborenen und des durch Kaiserschnitt Geborenen, was er auf Varianten im Thromboplastin zurückführte.

Unser Präparationsverfahren wurde daher so gewählt, daß Einflüsse durch Thrombozyten (die durch Zerstörung beim Einfrieren „unphysiologische Störungen“ verursachen könnten) durch eine hochtourige zweite Zentrifugation und die Bildung von FDP durch Trasylol (3, 12) weitgehend reduziert wurden (Puffer antibakteriell und durch Zusatz von Hepes im pH besonders stabil) (18, 21).

Die aufgeführten Ergebnisse sprechen gegen ein atypisches FDP, gegen fetales Fibrinogen als auch gegen Besonderheiten der Fibrinpolymerisation als alleinige Verursacher der Gerinnungsphänomene im Neugeborenenplasma. Um dieses anzunehmen, müßte man unterschiedliche Synthesen von Fibrinogen oder anderer an der Gerinnung beteiligter Stoffe in Abhängigkeit vom Geburtsablauf postulieren. Dies erscheint unwahrscheinlich. Solche Besonderheiten im Nabelvenenblut können natürlich unabhängig vom Geburtsablauf existieren. Vielleicht sind sie (vor allem Aggregationsvarianten) Helfer oder sogar Voraussetzung für die Wirkung des gesuchten Hemmstoffes.

Hohe Hemmwerte nach vaginaloperativer Entbindung und sehr niedrige Werte nach Kaiserschnitten weisen darauf hin, daß das Auftreten des Hemmstoffes im Nabelvenenblut von der Art des Geburtsvorganges abhängig ist. Die Kurvenverläufe der Hemmungsmittelwerte in den verschiedenen Gewichtgruppen und nach unterschiedlicher Schwangerschaftsdauer zeigen eine Beziehung zum Reifezustand des Kindes bei der Geburt. Folgende Vermutung könnte man daraus ablesen: Durch die mechanische Alteration bei der vaginalen Geburt wird der vom Feten gebildete Hemmstoff in die Blutbahnen geschwemmt.



Das Auftreten eines Atemnotsyndroms wird auch bei reifen Kindern nach Schnittentbindung häufiger beobachtet als nach vaginalen Entbindungen (1, 4). Bei unbehandelten Frühgeburten tritt ein Atemnotsyndrom häufig auf. Da wir eine niedrigere mittlere Hemmung bei geringem Geburtsgewicht und kurzer Schwangerschaft nachweisen konnten, muß diskutiert werden, ob hier ein ähnlicher Mechanismus vorliegt. Frühgeburten fehlen in unserer Aufstellung allerdings.

Inwieweit die vorliegenden Ergebnisse Auswirkungen auf diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen in der Perinatalperiode haben können, kann erst nach Versuchen mit einer Präparation des Hemmstoffes geklärt werden. Erste Präparationsstufen sind bereits möglich, die im einzelnen hier noch nicht vorgelegt werden können. Erste Versuche mit diesen Präparationen lassen vermuten, daß hier eine Hemmung der Gerinnselbildung selbst und nicht der „Faktorenkaskade“ vorliegt.

#### Literatur

- 1 Arai, K., Kuwabara, Y., K. Kihara, S. Okinaga, S. Sakamoto: Steroid hormone levels in human fetal blood during delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113 (1972) 812–815
- 2 Van Doorm, J.M.: De zogenaamde vitamine K deficiëntie van de pasgeborene. Ph. D. Thesis, Groningen, 1976
- 3 Fedrick, J., N.R. Butler: Hyaline-membrane disease. *The Lancet*, October 7, (1972) 768–769
- 4 Felten, A., P.W. Straub: Coagulation studies of cord blood with special reference to „fetal fibrinogen“. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart)* 22 (1973) 273–280
- 5 Gaffney, P.J.: The biochemistry of fibrinogen and fibrin degradation products. In „Haemostasis, Biochemistry, Physiology and Pathology“ Herausgeber: Ogston, D. und Bennett, B. Verlag John Wiley and Sons, 1977
- 6 Galanakis, D.K., M.W. Mosesson: Evaluation of the role of in vivo proteolysis (fibrinogenolysis) in prolonging the thrombin time of human umbilical cord fibrinogen. *Blood* 48, (1976) 109–118
- 7 Haupt H.: Untersuchungen zur Blutgerinnungssituation des Neugeborenen. *Zeitschr. für Kinderheilkunde* 102 (1968) 136–155
- 8 Hemker, H.C., P.W. Hemker: Kinetic aspects of the interaction of blood clotting enzymes. IV. Kinetics of competitive inhibition in coagulation tests. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 29 (1968) 364–367
- 9 Hemker, H.C., P.W. Hemker, E.A. Loeliger: Kinetic aspects of the interaction of blood clotting enzymes. I. Derivation of basic formulas. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 13 (1965) 155–175
- 10 Hrodek, O., V. Mydlil, J. Housková, J. Velisková: Fibrinolysis, fibrinogen, thrombin time in newborn. *Biol. Neonate* 28 (1976) 106–112
- 11 Krantz, S., M. Lober: Übersicht: Angeborene und erworbene Varianten des Plasmafibrinogens. *Folia Haematol. Leipzig* 103 (1976) 793–806
- 12 Krause, W., W. Maus: Die Bedeutung der Reptilasezeit zur Frage des fetalen Fibrinogens. *Klin. Wschr.* 51 (1973) 94–95
- 13 Krause, W.H., W. Maus: Untersuchungen zur Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung in Nabelvenenblut. *Med. Welt* 26 (1975) 2172–2174
- 14 Masure, R., M. Moriaux: Sensibilité élective à l'héparine de l'hépatique et du nouveau-né. *Rev. Belge Pathol. Med. Exp.* 27 (1959) 169–175
- 15 Masure, R., R. Schonne: Aspects particuliers de la coagulation sanguine du nouveau-né. *Bruxelles Médical* 36 (1961) 1434–1440
- 16 Muller, A.D., Van Doorm, J.M., H.C. Hemker: Heparin-like inhibitor of blood coagulation in normal newborn. *Nature* 267 (1977) 616–618
- 17 Potron, G., Ch. Droulle, C. Behar, B. Lexoux, M.P. Ledoyen, W. Mascré: Etat de la prothrombine, du plasminogène et du fibrinogène chez le nouveau-né. *Pathol. Biol.* 23 (1975) 56–62
- 18 Roberts, P.S., H.N. Hughes, P.B. Fleming: The effect of hepes buffer on clotting tests, assay of factors V and VIII and on the hydrolysis of ester by thrombin and thrombokinase. *Thrombos. Haemostas.* 35 (1976) 202–210
- 19 Teger-Nilsson, A.C., H. Ekelund: Fibrinogen to fibrin transformation in umbilical cord blood and purified neonatal fibrinogen. *Thrombos. Res.* 5, (1974) 601–612
- 20 Witt, I., H. Müller, W. Künzer: Evidence for the existence of foetal fibrinogen. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart)* 22 (1969) 273–280
- 21 Zucker, S., M.H. Cathey, B. West: Preparation of quality control specimens for coagulation. *Amer. J. Clin. Pathol.* 53 (1970) 924–927

Dr. B.R.J. Kirchhof, Abteilung für Biochemie, Biomedizinisches Zentrum d. Universität Limburg, NL Maastricht/Niederlande